

**ESSAIS DE TRAITEMENT DES BRUCELLOSES
PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
DE VACCIN ANTI-MÉLITENSQUE NON DILUÉ.**
Application possible au diagnostic.

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 17 avril 1945

PAR

RENÉ C. PEYRE

Ex-interne des Hôpitaux de Béziers
né à Lodève (Hérault) le 6 octobre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examinateurs de la Thèse</i>	{	MM. JANBON, professeur, président.	{	<i>Assesseurs</i>
		LISBONNE, professeur.		
		HARANT, agrégé.		
		BERT, agrégé.		

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3. rue Jardin-Martel. 3
MONTPELLIER

1945

PEYRE (René C.). -

Essais de traitement des brucelloses par injections intra-veineuses de vaccin anti-mélitensique non dilué. Application possible au diagnostic. — *Montpellier. Impr. de la Presse*, 1945, in-8, 68 pp., 7 graphiques.

(Thèse médecine, Montpellier, 1945, n° 33).

PEYRE (René C.). -

Essais de traitement des brucelloses par injections intra-veineuses de vaccin anti-mélitensique non dilué. Application possible au diagnostic. — *Montpellier. Impr. de la Presse*, 1945, in-8, 68 pp., 7 graphiques.

(Thèse médecine, Montpellier, 1945, n° 33).

PEYRE (René C.). -

Essais de traitement des brucelloses par injections intra-veineuses de vaccin anti-mélitensique non dilué. Application possible au diagnostic. — *Montpellier. Impr. de la Presse*, 1945, in-8, 68 pp., 7 graphiques.

(Thèse médecine, Montpellier, 1945, n° 33).

PEYRE (René C.). -

Essais de traitement des brucelloses par injections intra-veineuses de vaccin anti-mélitensique non dilué. Application possible au diagnostic. — *Montpellier. Impr. de la Presse*, 1945, in-8, 68 pp., 7 graphiques.

(Thèse médecine, Montpellier, 1945, n° 33).

APPLICATION POSSIBLE AU DIAGNOSTIC

**ESSAIS DE TRAITEMENT DES BRUCELLOSES
PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
DE VACCIN ANTI-MÉLITENSQUE NON DILUÉ. -**

Application possible au diagnostic.

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 17 avril 1945

PAR

RENÉ C. PEYRE

Ex-interne des Hôpitaux de Béziers
né à Lodève (Hérault) le 6 octobre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examinateurs de la Thèse</i>	{	MM. JANBON, <i>professeur, président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		LISBONNE, <i>professeur.</i>		
		HARANT, <i>agrégé.</i>		
		BERT, <i>agrégé.</i>		

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1945

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie	
Histologie	
Physiologie	
Chimie biologique médicale et toxicologie	
Physique médicale	
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	
Microbiologie	
Pathologie et thérapeutique générales	
Thérapeutique et matière médicale	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Hygiène	
Médecine légale et médecine sociale	
Pathologie médicale et clinique propédeutique	
Clinique médicale	
Clinique chirurgicale	
Clinique obstétricale	
Clinique des maladies mentales et nerveuses	
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1er âge	
Clinique de dermato-syphiligraphie	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique des maladies des voies urinaires	
Clinique gynécologique	
Clinique ophtalmologique	
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	

MM.

J. DELMAS.
TURCHINI.
HEDON
CRISTOL
PECH
BAUMEL
LISBONNE
PAGES.
JANBON.
PUECH.
CARRIEU.
VIDAL.
BOULET.
L. RIMBAUD.
GIRAUD, doyen.
MASSABUAU.
LAPEYRE.
N.
EUZIERE, doyen. hon.
BOUDET.
MARGAROT.
ETIENNE.
JEANBRAU, ass.
AIMES
DEJEAN.
TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie
Histologie
Radiologie

LAUX.
GRANEL.
LAMARQUE.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIEILLE, VIRES, BOSCH, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.

Chimie	MONNIER, agrégé.
Microbiologie ..	CARRERE, agrégé.
Hist. nat. méd.	HARANT, agrégé.
Pharmacologie.	HARANT, agrégé.
Pathologie méd.	BOUCOMONT, agr.
—	BERT, agrégé.
Propédeut. méd.	P. RIMBAUD, agr.
Clin. interne ..	PUECH, professeur.
Clin. des mal.	
contagieuses ..	JANBON, profes

MM.

Clinique de la	
tuberculose ..	VIDAL, professeur.
Pathologie et	MOURGUE.
Propédeut. chir.	MOLINES, agr.
Pathologie chir.	TRUC, agrégé.
Chir. expérin. :	
Médecine opér.	ROUX, agrégé.
Accouchements	CADERAS
	DE KERLEAU, agr.
Stomatologie ..	HOUPERT, docteur en
	médecine.

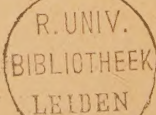
Agrégés en exercice

MM.

Médecine	P. RIMBAUD.
—	BOUCOMONT.
—	BERT.
—	LAFON, ch. d'agr.
Chimie	MONNIER.
Bactériologie ..	CARRERE.
Hist. nat. méd.	HARANT.

MM.

Chirurgie	MOURGUE-
	MOLINES.
—	ROUX.
Urologie	TRUC.
Accouchements	CADERAS
	DE KERLEAU.



A MES PARENTS.

*Je dédie cet ouvrage en témoignage
de reconnaissance et d'amour filial.*

A MON FRERE, LE DOCTEUR EMILE PEYRE

qui m'a montré la voie.

A TOUS LES MIENS

de parenté et de cœur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOURRUT

MÉDECIN-CHEF AUX HÔPITAUX DE BÉZIERS

*qui m'a donné l'idée de ce travail et
m'a dispensé avec tant de bienveillance
un enseignement précieux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

*qui nous a aidé de ses conseils et a bien
voulu présider cette thèse.*

A MON JURY DE THESE
MESSIEURS LES PROFESSEURS
LISBONNE, HARANT ET BERT

Hommages respectueux.

A MES MAITRES
DES HOPITAUX DE MONTPELLIER ET DE BEZIERS

ESSAIS DE TRAITEMENT DES BRUCELLOSES PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE VACCIN ANTIMELITENSQUE NON DILUE

INTRODUCTION

Le but de cet ouvrage est d'exposer les services que peut rendre, dans la fièvre de Malte, si fréquente dans nos régions Méditerranéennes, l'emploi du vaccin antimélitensique en injections endo-veineuses en vue soit du traitement, soit du diagnostic de cette affection.

Dans une première partie, nous envisagerons l'usage de ce vaccin dans un but thérapeutique et les conclusions que nous avons pu tirer des résultats obtenus dans un nombre assez important de cas ainsi traités, dont nous résumons les observations dans les pages qui suivent. Ce qui est nouveau dans ce traitement est le fait que ce vaccin est employé à l'état pur, non dilué, suivant les directives du Professeur Janbon qui, le premier, depuis 1941 a appliqué cette méthode. Depuis cette date, 110 malades ont été traités jusqu'à ce jour, soit dans son service, soit par des médecins de villages. Nous n'avons pour but que d'apporter quelques observations personnelles à ces essais déjà nombreux et d'en tirer quelques conclusions pratiques.

Dans un deuxième chapitre, qui est la partie vraiment originale de notre exposé, nous parlerons de l'emploi du vaccin intra-veineux comme nouveau moyen de diagnostic de la fièvre ondulante, moyen qui, à notre avis, présente un intérêt suffisant pour que l'on puisse envisager d'étendre son utilisation à la pratique courante.

Nous n'avons pu donner au chapitre thérapeutique le développement que nous aurions voulu qu'il ait. En effet, les événements actuels nous ont obligé de l'amputer du nombre important d'observations que M. le Professeur Janbon avait eu l'obligeance de nous proposer. Nous serons donc amenés à tirer nos conclusions des quelques observations personnelles que nous avons suivies dans le service de M. le Docteur Mourrut, Médecin-Chef des Hôpitaux de Béziers, auxquelles MM. les Docteurs Granier, de Servian et Martin, de Lespignan, ont bien voulu ajouter des observations de malades de leur clientèle qu'ils ont suivis et traités au moyen du vaccin intra-veineux.

I. — VACCINOTHERAPIE INTRA-VEINEUSE

1° *Revue des thérapeutiques antérieures à la vaccinothérapie.*

Tout a été dit et redit au sujet de la valeur comparée des divers traitements de la fièvre de Malte, employés jusqu'en 1939-1940. Nous ne nous étendrons pas sur ce sujet.

A coté de l'enthousiasme passager de certains auteurs, pour des essais thérapeutiques dont ils ne pouvaient nous citer que des succès isolés, bien peu nombreux à coté des échecs que l'on ne publiait pas, beaucoup d'autres affichent un scepticisme absolu à l'égard de tous les traitements.

Ainsi Puig, de Perpignan qui a observé et traité depuis longtemps quantité de cas de fièvre de Malte, écrit, dans le bulletin de la « Société Médicale des Hôpitaux de Paris » en 1935, où il parle de la Thérapeutique de la Méli-fococcie : « Nous avouons à ce sujet notre complet scepticisme ». Il n'enregistre aucun succès constant ou assuré, et ne reconnaît aux médicaments chimiques ou aux vaccins spécialisés qu'un mérite, celui d'être inoffensifs.

D'après lui, l'endoprotéine de Reilly a occasionné des chocs graves sans résultat et les arsenobenzènes, même employés à fortes doses, n'ont fait que favoriser les accidents hémorragiques.

Pour avoir une opinion de valeur, il n'est que de se rapporter à l'exposé complet que font des diverses thérapeutiques, les Professeurs Janbon et Lisbonne, dans l'ouvrage de l'encyclopédie Médico-chirurgicale réservé aux maladies infectieuses. Leur autorité en matière de fièvre de Malte, jointe à l'observation personnelle de nombreux essais thérapeutiques avec des médicaments divers, nous permet d'adopter, à peu de choses près, leurs conclusions générales, à savoir que : les résultats donnés par les injections d'arsénobenzènes sont peu importants et inconstants. Les succès isolés que l'on a pu enregistrer ne suffisent pas à en faire un traitement de grande valeur.

La gonacrine et les produits similaires semblent avoir parfois quelques effets favorables, mais leur emploi est souvent dangereux.

Les sulfamides ne donnent pratiquement rien dans la majorité des cas.

L'auto-vaccination, qui donnerait 60 p. 100 de succès est difficile à pratiquer pour celui qui est loin de tout laboratoire spécialisé.

Quant au choc non spécifique, quel que soit le produit employé, il ne semble pas donner de résultats appréciables.

L'endoprotéine de Reilly, si elle nous paraît marquer un progrès certain sur les autres traitements, n'est pas encore un moyen parfait ni exempt de dangers.

Ces conclusions montrent clairement, que, jusqu'alors les résultats thérapeutiques étaient bien maigres et inconstants dans la fièvre de Malte.

En pratique, le médecin, placé en face d'une fièvre ondulante à traiter, et bien obligé de choisir un moyen thérapeutique entre tant d'autres, en applique un presque au hasard, puisque aucun d'entre eux n'a d'indications spéciales ni de

résultats bien probants. Souvent, après plusieurs échecs, il se borne à un traitement symptomatique qui a au moins le mérite de ne nuire en rien au malade.

Depuis les recherches et les essais entrepris de vaccinothérapie intra-veineuse spécifique, peut-on affirmer l'efficacité de cette méthode et sa nette supériorité sur les traitements antérieurs.

C'est ce que nous tâcherons d'étudier dans les conclusions tirées des observations que nous avons pu réunir.

2° *Historique de la vaccinothérapie intra-veineuse.*

L'emploi du vaccin intra-veineux dans un but thérapeutique avait été anciennement signalé par Burnet, qui, malgré quelques succès, l'avait abandonné à cause des choes dramatiques qu'il entraînait.

Alessandro avait ensuite repris cette méthode, mais sur une petite échelle. Les premières études intéressantes datent de 1927 et ont été faites par les écoles de Pavie et Catane.

Ces auteurs, parmi lesquels on peut citer Ferrata, Digu-glielmo, Verrati, Bianchi, emploient le vaccin dilué, à dilutions progressivement décroissantes, et disent en obtenir 100 p. 100 de succès.

En 1935, Picard, à Arles, utilise le vaccin de Bianchi, de l'Institut Sérothérapique National de Naples, dont l'emploi entraîne des difficultés considérables, car il doit être conservé en glacière et renouvelé chaque semaine pour conserver son efficacité.

Cet auteur ne signale que quelques succès, mais ceux-ci sont inconstants,

En 1935, Vignoli emploie un produit préparé par Pringault, qui est un mélange de vaccin et d'enprotéine en proportions bien définies et signale d'assez nombreux succès.

En 1941, Mostepha-Kara, à Oran, se sert du vaccin I.O.D. de Ranque et Senez, dilué à des taux progressivement décroissants. Il note des succès très nombreux, mais il faut cependant remarquer qu'il traite des mélitococcies en Afrique du Nord, toutes différentes et dans l'ensemble beaucoup plus bénignes que celles observées dans nos régions.

Ce n'est que depuis 1941, et le mérite en revient au Professeur Janbon, de Montpellier et à ses collaborateurs, que le vaccin anti-mélitensique intra-veineux a été employé à l'état pur, non dilué.

Il s'agit du vaccin C.R.F.O. du Professeur Lisbonne, préparé à l'Institut Bouisson-Bertrand, de Montpellier.

L'originalité de la méthode consiste donc seulement en l'emploi d'un vaccin couramment trouvé dans le commerce et employé tel que.

Actuellement, ces essais portent sur 110 malades traités, soit dans le service Pasteur de Montpellier, soit par l'intermédiaire de médecins, parmi lesquels le Docteur Conte, de Mèze, le Docteur Granier, de Servian, le Docteur Estève, de Mauguio, le Docteur Boissier, de St-Jean-du-Gard, le Docteur le Blay, de Pau, etc..., auxquels le Professeur Janbon a envoyé les directives concernant l'application de ce traitement, directives que nous avons suivies dans les cas que nous rapportons au cours de ce travail.

3^e Le vaccin employé.

Tous les malades dont nous rapportons les observations ont été traités avec le vaccin anti-mélitensique, préparé dans les laboratoires de l'Institut Bouisson-Bertrand de Montpellier.

Ce vaccin contient des souches des trois espèces de brucella (*brucella abortus suis*, *brucella abortus bovis* et *brucella mélitensis*). Il est dosé à environ 3 milliards de germes par cc3. Cette suspension microbienne est atténuée uniquement par la chaleur. La dose de 1/20 de cc3 correspond à 150 millions de germes environ.

La régularité de préparation de ce produit et sa fidélité d'action nous ont toujours donné la plus entière satisfaction.

Nous avons eu remplacé, à deux ou trois reprises, chez des malades en cours de traitement, le produit de l'Institut Bouisson-Bertrand par le vaccin atténué à l'iode des laboratoires Ranque et Senez. Nous avons remarqué que, à doses égales, il donne chaque fois des clochers thermiques de 2 à 3/10° de degré moins élevés que ceux obtenus avec notre vaccin habituel et, ce faisant, un choc moins important et évidemment moins actif.

Nous n'avons pas poussé plus loin nos essais dans ce sens, mais il est possible que l'on arrive, en employant des doses plus élevées du vaccin de Ranque et Senez, à obtenir des résultats analogues à ceux donnés par l'emploi du vaccin de l'Institut Bouisson-Bertrand, qui malgré tout, nous paraît être plus efficace. C'est en outre celui que l'on peut se procurer le plus facilement et le plus rapidement dans notre région.

A titre indicatif, le vaccin de Ranque et Senez titre 1 milliard de germes par cc3. Celui de Dubois et Sollier en titre 2 milliards.

4° Posologie de la vaccinothérapie intra-veineuse.

Il est indiqué de pratiquer les injections le matin, chez le malade à jeun. Il faut employer pour cela une seringue permettant d'injecter des doses de l'ordre de $1/10^{\circ}$ de cc3, type seringue de Barthélémy, laquelle est graduée comme on le sait au $1/40^{\circ}$ de cc3.

La technique est la même que celle de toute injection intra-veineuse. Il faut cependant injecter lentement le produit que l'on emploie à l'état pur, non dilué.

Quant aux doses et à la fréquence des injections, les avis diffèrent, quoique de peu de choses.

Dans le service du Docteur Mourrut, nous avions l'habitude de pratiquer les injections tous les cinq jours ; nous commençons par $1/10^{\circ}$ de cc3, puis nous observions une progression qui a différé un petit peu suivant les malades traités. Chez certains, nous avons doublé chaque fois la dose précédente, c'est-à-dire injecté successivement $1/10^{\circ}$, puis $2/10^{\circ}$, $4/10^{\circ}$, $8/10^{\circ}$ de cc3, etc...

C'est la technique qu'emploie le Professeur Janbon, mais, alors que nous nous arrêtons en général à 1 cc3, il conseille de dépasser cette dose et de ne pas hésiter à monter jusqu'à 1 cc3 $1/2$ et même 2 cc3.

Nous avons d'ailleurs maintes fois constaté que l'efficacité du traitement semble proportionnée, d'une manière relative, à l'importance des doses que l'on peut administrer,

Cependant, en règle générale, il est prudent de se fier, pour l'augmentation progressive des doses injectées, à la réaction du malade, c'est-à-dire à la hauteur du clocher ayant suivi l'injection précédente. Si cette température a atteint ou dépassé 41° et a laissé au malade, après la défervescence, une fatigue trop grande, il est parfois indiqué, chez des malades dont on juge la résistance insuffisante de n'augmenter que de $1/10$ ou de $2/10$ de cc3, suivant l'appréciation personnelle.

Cependant, il n'est que de se rapporter au chapitre de cet ouvrage qui traite des résultats de la vaccinothérapie et de ses échecs, pour constater qu'il vaut mieux, si on veut obtenir des résultats stables et à peu près constants: s'écarter le moins possible de la méthode d'éprogression par doses doubles de la précédente, quitte à s'abstenir de traiter par ce moyen des malades qui ne pourraient supporter ces doses.

On injectera donc en principe des doses successives de $1/10^{\circ}$ de cc3, $2/10^{\circ}$, $4/10^{\circ}$, $8/10^{\circ}$, 1 cc3 ou 1 cc3 $1/2$, ou encore 2 cc3,, cette dernière dose étant basée sur l'état de résistance du malade.

On peut, chez la femme ou chez l'adolescent, injecter à peu de chose près, les mêmes doses que chez l'adulte. On pourra alors, ou bien s'arrêter après cette série de 5 injections, ou bien répéter la dernière dose injectée, dans les cas où l'affection a paru tant soit peu rebelle au début du traitement.

N'y-a-t-il aucun inconvénient à prolonger cette thérapeutique ? Nous ne le croyons pas, car nous avons eu l'occasion, dans des formes particulièrement trainantes ou à rechûtes, de faire des séries répétées de 4 à 6 injections, jusqu'à obtenir un total de 15 ou même 17 piqûres, sans observer pour cela le moindre incident.

Que peut-on attendre d'un traitement prolongé ou d'une reprise de la vaccinothérapie dans les formes à rechûtes. Nous traitons cette question plus loin et nos conclusions à ce sujet doivent être lues dans le chapitre qui expose les résultats thérapeutiques, par le vaccin.

Quant au rythme des injections, quel est celui qui semble donner les meilleurs effets ? Dans le service du Docteur Mourrut, nous avons traité nos malades par des séries d'injections pratiquées tous les cinq jours, c'est-à-dire en laissant quatre jours pleins entre les deux journées où sont pratiquées les injections successives.

Les cas traités par le Docteur Martin l'ont été par des injections faites tous les trois jours, avec des résultats excellents.

Le Docteur Granier, qui injectait au début le vaccin tous les cinq jours, a été conduit par la suite, chez certains malades, à rapprocher les piqûres jusqu'à 3 et même 2 jours, avec des résultats qui lui paraissent meilleurs.

En pratique, on pourra sans danger, pratiquer les injections tous les trois ou tous les quatre jours, car le fait de rapprocher les piqûres nous semblent apporter deux avantages : d'abord de raccourcir la durée du traitement qui ne portera plus que sur quinze à vingt cinq jours suivant les cas, ensuite de donner des résultats plus rapides et qui nous semblent plus stables.

5° Manifestations du choc dû au vaccin.

Dès après l'injection, faite en pratique vers 8 h. du matin, il est intéressant de noter la température du malade toutes les heures. On observe alors un début d'ascension, entre 2 et

3 h. après l'introduction du vaccin dans l'organisme. Cette poussée fébrile augmente progressivement jusqu'à atteindre son maximum entre 5 et 6 h. après l'injection.

Pour la première dose, qu'elle soit de $1/20^{\circ}$ ou de $1/10^{\circ}$ de cc3, elle arrive régulièrement à une température comprise entre $39^{\circ}5$ et 41° .

Si on respecte la progression, en se basant, pour l'augmentation des doses, sur les réactions fébriles obtenues après la précédente piqûre, on doit obtenir chaque fois un clocher thermique supérieur à $39^{\circ}5-40^{\circ}$.

L'état de choc donne lieu à des manifestations variées, en général assez violentes. Le malade est abattu, frissonne, claque des dents, présente souvent des sueurs profuses. Une anorexie absolue est la règle.

Il y a constamment dissociation du pouls et de la température. Les pulsations, avec une fièvre au-dessus de 40° , restent en général inférieures à 100. Vers le soir, 6 à 8 h. après l'injection, cet état s'améliore et la température descend progressivement jusqu'à la normale qu'elle atteint entre la 8^e et la 10^e heure.

Il semble que, lorsqu'on arrive progressivement à des doses plus élevées, de l'ordre de $8/10^{\circ}$ de cc3 ou de 1 cc3, la réaction fébrile, tout en ayant le même horaire d'apparition, est de plus longue durée. On obtient souvent un plateau qui dure une ou deux heures, et la défervescence en est d'autant retardée.

Si on continuait à employer successivement la même dose de vaccin chez un même malade, le choc serait rapidement de moins en moins important, et ce faisant, ne donnerait pas les résultats thérapeutiques désirés.

Souvent, mais non d'une manière constante, le malade présente, le lendemain du choc vaccinothérapique, une réac-

tion fébrile, cependant beaucoup plus faible que la première. Dans ces cas, la température du matin se maintient entre 37° et $37^{\circ}5$, le soir, elle varie entre $37^{\circ}5$ et $38^{\circ}5$. Elle a atteint dans un ou deux cas 39° .

6° Indications et contre indications.

Les indications de la vaccinothérapie intra-veineuse englobent toutes les mélitococcies, quelle que soit leur forme.

Cependant, elle semble agir beaucoup mieux dans certains cas que dans d'autres. Il faut se rapporter aux conclusions de nos observations cliniques pour voir dans quelles formes de la maladie cette thérapeutique nous semble la plus active. Il est évident que son application est d'autant plus intéressante que l'affection semble devoir être grave, prolongée, ou douloureuse.

Les contre-indications sont très rares : elles n'existent que dans les cas où l'on juge le malade incapable de supporter sans inconvénient des poussées fébriles élevées et un état de choc assez violent, mais cependant de courte durée. C'est le cas de malades soit trop âgés, soit cachectiques, ou bien présentant une lésion cardiaque ou rénale importante antérieure à la maladie.

Il est en effet très peu fréquent que la mélitococcie crée par elle-même un état qui contre-indique la thérapeutique par le vaccin. Chez nos malades ainsi traités, nous n'avons jamais observé le moindre incident quel qu'il soit. Jamais d'albuminurie. Pas d'accidents rénaux immédiats ou tardifs, même après des séries prolongées de plus de 15 injections.

Mostefa-Kera, dans sa thèse sur la vaccinothérapie, nous dit avoir pratiqué ce traitement chez deux femmes enceintes sans inconvénient pour la marche de la grossesse.

Le choc créé par le vaccin, si il donne des réactions un peu désagréables mais passagères, ne semble pas avoir le moindre inconvénient pour l'avenir du sujet; et jamais l'état de nos malades ne nous a obligé d'envisager une cessation du traitement entrepris.

En résumé, les contre-indications sont rares, mais si l'on veut employer les doses nécessaires à l'efficacité du traitement, il est nécessaire d'éliminer les malades chez lesquels la nécessité d'une augmentation timide des doses successives entraînerait fatalement un échec, ainsi que nous l'exposons dans la partie de cet ouvrage qui traite des résultats obtenus par l'emploi du vaccin intra-veineux.

L'existence d'une tuberculose concomitante constitue peut-être une des rares contre-indications. En effet le Professeur Janbon a observé, chez une malade atteinte de brucellose grave, une granulie rapidement mortelle, quelques jours après une injection de vaccin. Il n'a pu, évidemment affirmer s'il y avait relation de cause à effet ou bien simple coïncidence.

Il semble cependant qu'il vaut mieux s'abstenir dans ces cas de tuberculose pulmonaire et brucellose associées.

OBSERVATIONS

Observations de malades suivis dans le service de médecine du Docteur Mourrut de Béziers

OBSERVATION N° 1 (JUN 44)

« Fièvre de Malte sans complications ayant cédé au vaccin intra-veineux, après échec du traitement au novarsenobenzol ».

M. L., 53 ans, entre au 10^e jour environ du début de sa maladie. Séro-diagnostic positif. Les seuls signes observés sont :

Une fièvre aux environs de 38°, avec des sueurs. Arthralgies profuses, de l'Asthénie. Splénomégalie discrète. Testicules légèrement sensibles. On observe une chute de la fièvre suivie d'une apyrexie de 7 à 8 jours. Un traitement au novarsenobenzol intraveineux n'empêche pas la reprise d'une deuxième onde thermique.

On commence la vaccinothérapie intra-veineuse tous les cinq jours à raison de 1/10 de cc3 puis 2/10, 4/10, 8/10, 9/10, 1cc3.

Après la 4^e injection la température reste aux environs de 37°.

Après le 6^e, le malade sort de l'hôpital complètement guéri.

L'Asthénie persiste mais la fièvre, les sueurs, le début d'orchite, ont totalement disparus.

L'affection a duré au total 60 jours.

OBSERVATION N° 2 (OCTOBRE 43)

« Fièvre de Malte avec arthralgies et sciatalgies. Action efficace de la vaccinothérapie, d'abord sur la fièvre, puis sur les phénomènes douloureux ».

M. B., 68 ans, soigné pendant 2 mois chez lui sans diagnostic.

A son entrée dans le service on peut observer :

Une fièvre ondulante montant à 38°5. Des sueurs profuses. Une arthrite sacro-iliaque gauche très gênante. Des douleurs au niveau de l'articulation coxo-femorale gauche. Une névralgie sciatique gauche.

Ces troubles déterminent une grosse impotence avec impossibilité d'extension de la cuisse sur le bassin et de la jambe sur la cuisse.

Le séro-diagnostic est positif au 1/400°.

Nous entreprenons la vaccino-thérapie intra-veineuse à raison de une injection tous les cinq jours, progressant de 1/20° de cc3 à 1 cc3.

Dès la 4^e injection, la température ne remonte pas entre les clochers thermiques dûs au vaccin et reste désormais aux environs de 37°.

Après la 6^e injection, les Algies commencent à diminuer et le malade sort pratiquement guéri après disparition des phénomènes articulaires douloureux au bout de 2 mois de

— 24 —

traitement consistant en 9 injections de vaccin antimélitén-sique.

Durée totale de la maladie : 4 mois et demi environ.

OBSERVATION N° 3 (DÉCEMBRE 43)

« Fièvre de Malte avec douleurs articulaires et sciatiques améliorées par la vaccino-thérapie intra-veineuse, mais nécessitant un traitement prolongé ».

M. P., 53 ans, ayant un séro-diagnostic positif pour la fièvre de Malte au 1/400°, et déjà traité à l'hôpital pendant deux mois, successivement par le Novarsenobenzol intra-veineux, les sulfamides per-os, et le lait intra-musculaire, avec un échec total de ces diverses thérapeutiques, revient dans le service car son affection dure toujours.

Les symptômes notés à l'entrée sont les suivants :

Lombalgie prédominant à droite. Arthrite sacro-iliaque droite. Névralgie sciatique droite avec abolition du réflexe Achilléen entraînant une impotence presque totale de la moitié inférieure du corps. La température est sub-normale.

On pratique alors la vaccino-thérapie intra-veineuse, avec 10 injections allant de 1/10° de cc3 à 1 cc3.

On constate une diminution importante de tous les phénomènes douloureux : dès la 3° injection, le malade peut se lever et faire quelques pas ; après la 10°, il arrive à marcher normalement et ne présente qu'une certaine fatigue à la marche, que son amaigrissement explique facilement.

Cependant, une semaine après l'arrêt du traitement, les Algies repâraissent surtout au niveau du nerf sciatique droit.

L'Âpyrexie reste cependant totale. Une reprise du traitement par le vaccin aux mêmes doses amène une guérison définitive avec six injections supplémentaires.

OBSERVATION N° 4 (JUN 44)

« Fièvre de Malte à forme poly-articulaire. Bons résultats au début du traitement par le vaccin intra-veineux, suivis d'une rechute rebelle à la poursuite prolongée du traitement. Echec de la vaccino-thérapie ».

M. A., 56 ans, entré dans le service 8 jours après le début apparent de l'affection.

Signes principaux :

Une fièvre aux environs de 38°, avec des sueurs. Arthralgies sacro-iliaque et rachialgies lombaires entraînant une impotence considérable. La rate ne semble pas augmentée de volume. Le séro-diagnostic de Wrigth est positif au 1/400°.

Début de traitement par le vaccin intra-veineux avec 1/10°, puis 2/10°, ensuite 4/10° du cc3.

Après la 3° injection, la température ne remonte pas entre les clochers dûs au vaccin, les douleurs articulaires subissent une sédation notable. On continue cependant avec 6/10°, 8/10°, 8/10° de nouveau. Après cette 6° injection, le malade commence à se lever et à faire quelques pas. La marche est cependant encore douloureuse.

On administre encore 8/10°, puis 9/10° de cc3 de vaccin.

Malgré ce, la température remonte aux environs de 38°, les douleurs réapparaissent et, malgré une série d'injections supplémentaires de 1 cc3, amenant un total de 12 piqûres, la maladie continue son évolution, nécessitant un essai de

traitement au Novarsénobenzol d'ailleurs aussi peu efficace que le vaccin, et actuellement, c'est-à-dire 6 mois après son entrée, le malade ne peut être considéré comme guéri.

OBSERVATION N° 5 (OCTOBRE 43)

« Fièvre de Malte grave, à forme hépato-spléno-mégalyque, avec échec partiel de la vaccino-thérapie intra-veineuse prolongée jusqu'à 14 injections, et reprise de la température dès l'arrêt des injections ».

M. B., 36 ans, entré dans le service après 3 mois de maladie.

Un séro-diagnostic pratiqué se révèle positif au 1/200°.

Les signes cliniques observés sont :

Une fièvre très irrégulière avec des clochers atteignant 40°. Une rate débordant le rebord costal de 4 travers de doigt. Un foie énorme atteignant l'ombilic. Ce malade présente en outre dans le service des épistaxis répétées avec un temps de saignement de 4' 1/2 et un temps de coagulation normal. De plus, il se plaint de sueurs profuses et d'une orchite droite assez douloureuse.

Malgré un état général assez déficient, nous tentons un traitement par le vaccin intra-veineux, en pratiquant d'abord 5 injections avec des doses ne progressant que de 1/20° de cc3 à 4/10°. On observe alors une chute nette de la température et une sédation de l'orchite. Cependant, l'état précaire du malade nous ayant indiqué un arrêt du traitement, la fièvre ne tarda pas à remonter avec des oscillations entre 37° et 39°5.

Reprise du traitement à la dose de 4/10 de cc3 de vaccin. Après 5 injections à ces doses relativement faibles, la fièvre

remonte et on est obligé de refaire une série de 4 piqûres après lesquelles cependant le malade sort de l'hôpital légèrement amélioré.

Il présente à sa sortie une apyréxie totale, mais l'hyperthrophie splénique et hépatique persiste. Le nombre de ses globules rouges est cependant monté au cours du traitement de 3.040.000 à 4.012.000. Durée totale de la maladie, 6 mois environ.

OBSERVATION N° 6

« Fièvre de Malte avec syndrome méningo-encéphalique caractérisé par une paralysie faciale du type périphérique, ayant résisté d'une manière complète à un traitement par le vaccin ».

M. B. 57 ans, présente depuis plus d'un an une méliococcie évoluant avec des périodes de rémission de 4 à 6 mois. Un séro-diagnostic a été positif. Depuis un mois, est apparue d'une manière brutale une paralysie faciale, ce qui a incité son médecin à le faire entrer dans le service.

Voici les signes que nous avons constatés :

Au point de vue moteur, une paralysie faciale droite à type périphérique. Une diminution symétrique de la force musculaire des membres inférieurs. Au point de vue psychique, une indifférence affective presque totale, de l'amnésie et un ralentissement général des fonctions psychiques. Quelques signes méninges frustes consistant en des céphalées et des rachialgies légères sans signe de Kernig ou équivalent. Son liquide céphalo-rachidien contient 4 grammes d'albumine et 76 éléments cellulaires avec prédominance des lymphocytes. Ce malade présente en outre quelques

vertiges et troubles de l'équilibration, sans cependant de nystagmus ni autres signes cérébelleux. L'excitabilité labyrinthique est normale des deux côtés. Un séro-diagnostic nouveau pratiqué dans le service est positif au 1/400.

La vaccinothérapie est alors entreprise dans le service, puis continuée chez lui par son médecin. Ce dernier nous a signalé par la suite que ce traitement n'a entraîné aucun résultat appréciable, pas plus sur les signes psychiques que sur les troubles moteurs. A ce jour, c'est-à-dire plus de 3 mois après le début du traitement, aucune amélioration notable n'a pu être constatée.

*Observations communiquées
par le Docteur Granier de Servian*

OBSERVATION N° 7 (AVRIL 43)

« Fièvre de Malte à forme articulaire, ayant résisté à un traitement sulfamidé et qui a cédé ensuite à la vaccinothérapie intra-veineuse ».

Mme R., 45 ans, présente depuis quelques temps une fièvre peu élevée accompagnée de quelques douleurs rachidiennes basses et d'une sciatalgie gênante.

Le Docteur Granier fait alors le diagnostic de mélitococcie, qu'un séro-diagnostic de Wright vient confirmer, et entreprend un traitement par le vaccin intra-veineux injecté tous les 5 jours en commençant par 1/20 de cc3.

Une première série d'injections entraîne une apyrexie complète avec sédation notable des douleurs. Cependant

deux mois après, la fièvre reparaît, atteignant $38^{\circ}5$ à 39° le soir, et les douleurs lombaires sacro-iliaques et coxo-fémorales refont leur apparition.

Une deuxième série de vaccin est entreprise, avec $1/10$, puis $1/5$, $1/4$, $1/2$, $1/2$, $1/2$, $1/2$ cc3. Dès après la 2^e injection, la température prise régulièrement n'a plus dépassé $37^{\circ}5$, sauf bien entendu au moment des poussées thermiques occasionnées par le vaccin.

Les douleurs ont cédé en totalité, un peu plus lentement il est vrai que la température, mais cette malade, suivie depuis sa guérison qui date depuis plus d'un an, n'a plus présenté de troubles pouvant faire penser à une rechute.

OBSERVATION N° 8 (AOÛT 43)

« Fièvre de Malte avec fortes arthralgies dorso-lombaires, ayant remarquablement cédé à une série de 6 injections de vaccin intra-veineux ».

M. P., 50 ans, présente, depuis 3 à 4 mois des douleurs au niveau de la colonne vertébrale dorsale et lombaire. L'intensité de ces douleurs entraîne une impotence quasi totale l'obligeant à garder le lit. La mélitococcie, ainsi que le montre le séro-diagnostic, est responsable de tous ces phénomènes. L'évolution de cette fièvre de Malte est presque apyrétique.

Un traitement par le vaccin anti-mélitensique intra-veineux est institué aux doses successives de $1/20$ de cc3, puis $1/10$, $1/5$, $1/4$ et $1/2$ cc3.

Cette thérapeutique entraîne une amélioration rapide. Avant la fin de la série, le malade, qui était confiné au lit depuis plusieurs mois peut se lever et sortir dans son jardin.

Il peut reprendre son travail de mécanicien après une courte convalescence et n'a plus présenté depuis lors le moindre signe pouvant faire penser à une possibilité de rechûte.

OBSERVATION N° 9 (NOVEMBRE 43)

« Fièvre de Malte à forme poly-articulaire guérie avec 2 séries d'injections de vaccin intra-veineux ».

M. P., 63 ans, présente une mélitococcie confirmée par un sérodiagnostic, avec douleurs articulaires presque généralisées mais prédominant au niveau des articulations scapulo-humérale gauche, coxo-fémorale droite et de celle des vertèbres lombaires.

La fièvre est peu élevée et n'atteint que 38° le soir. On note en outre une splénomégalie discrète et un léger amaigrissement.

Une série de 6 injections de vaccin est pratiquée aux doses habituelles, c'est-à-dire en commençant par 1/20 de cc³ et en continuant tous les 5 jours.

Dès la première piqûre, la température tombe à la normale et s'y maintient d'une manière absolue. En même temps, toutes les douleurs articulaires subissent une diminution notable. Dès l'arrêt de ce premier traitement, constatant que la température remonte entre 37°5 et 38°, le Docteur Granier s'empresse d'entreprendre un deuxième série aux mêmes doses. A la première injection, la température tombe à 36°8-36°9 et les douleurs disparaissent dans les jours qui suivent.

Depuis la fin du traitement, le malade n'a plus ressenti le moindre trouble et travaille normalement.

OBSERVATION N° 10 (JUN 44)

« Fièvre de Malte avec poly-arthrite guérie par un traitement prolongé au vaccin intra-veineux ».

Madame X., 49 ans, présente une mélitococcie confirmée par un sérodiagnostic avec fièvre occillant entre 38° et 39° et douleurs au niveau des articulations sacro-iliaques et coxo-fémorales des deux côtés. De plus, elle se plaint de douleurs lombaires violentes rendant impossibles les mouvements de flexion du tronc. La rate est percutable sur une petite surface.

On pratique une série d'injections de vaccin à doses croissantes montant de 1/20^e de cc3 à 8/10^e de cc3. Les clochers thermiques accompagnant chaque injection atteignent régulièrement 41°. Après 2 injections, la température baisse sensiblement, mais se maintient cependant entre 37°2 et 38°4, malgré une série de 9 piqûres dont les 2 dernières rapprochées à 3 jours d'intervalles ainsi que cela a été pratiqué à plusieurs reprises par le Professeur Janbon.

Dès l'arrêt du traitement, s'est amorcée une nouvelle onde thermique atteignant 38°.

A ce moment, deux nouvelles injections de vaccin ont ramené la température à la normale et entraîné une amélioration notable des signes articulaires divers, permettant à la malade la reprise de ses occupations.

On a pas observé de rechûte. Le traitement, même prolongé n'a duré que deux mois.

OBSERVATION N° 11 (AVRIL 44)

« Fièvre de Malte avec Arthralgies, hépato-spléno-mégalie et atteinte encéphalique légère, améliorée par une lère série d'injections de vaccin et guérie par une 2° ».

M. C., 38 ans, présente une fièvre de Malte confirmée avec, comme signes, une fièvre persistante, des sueurs, des douleurs musculaires et articulaires diffuses. A l'examen on note un gros foie, une grosse rate.

Par la suite, apparait un syndrome signant l'atteinte encéphalique, consistant en des troubles mentaux avec indifférence affective et périodes d'excitation au cours desquelles le malade ne peut tenir en place et où on a toutes les peines à le maintenir au lit. Pas d'autres signes nerveux. Il est malheureusement regrettable que les circonstances aient empêché de pratiquer une ponction lombaire, qui aurait confirmé d'une manière scientifique cette atteinte des centres nerveux par la mélitococcie. En même temps, les douleurs musculaires et articulaires semblent s'être accrues.

Devant ces faits, le Docteur Granier institue un traitement intra-veineux par le vaccin aux doses progressives qu'il a l'habitude de pratiquer. Dès les premières injections la température tombe rapidement à la normale, les douleurs disparaissent presque totalement et les troubles psychiques s'amendent. A la fin du traitement, le malade peut se lever, sortir de chez lui, et son comportement est normal.

Cependant, une nouvelle poussée fébrile survenant alors, le malade est envoyé à Montpellier pour une reprise du traitement dont nous n'avons pu suivre les résultats.

Il en est revenu cependant peu de temps après, convalescent, et peut être considéré actuellement comme guéri, car il a repris son travail.

Il faut signaler que la femme et la fillette de ce malade, atteintes elles aussi de fièvre de Malte ont été traitées avec succès à Montpellier par le même moyen thérapeutique.

OBSERVATION N° 12

« Fièvre de Malte fruste avec Myalgies dans laquelle un traitement par le vaccin intra-veineux a donné de bons résultats ».

M. M., 40 ans, dans les jours qui suivent une blessure accidentelle à la jambe gauche, se plaint de douleurs persistantes siégeant au niveau des muscles de la jambe blessée et qu'il attribue pendant 2 à 3 mois au traumatisme. Cependant, devant une asthénie et un amaigrissement concomitants, il accepte une prise de sang dans laquelle un séro-diagnostic de Wright est positif.

Le Docteur Granier commence un traitement par le vaccin intra-veineux qui améliore en peu d'injections l'état général du malade et fait disparaître l'élément douloureux.

Ce traitement a été continué à l'hôpital de Montpellier où on aurait constaté une action favorable de la vaccino-thérapie.

Ce malade est rentré chez lui peu de temps après et son médecin, qui l'a revu, a constaté sa guérison complète.

OBSERVATION N° 13

« Fièvre de Malte accompagnée de douleurs articulaires extrêmement violentes qui ont été très rapidement calmées par un traitement vaccino-thérapeutique intra-veineux ».

Mme V., 67 ans, présente une mélitococcie à sero-diagnostic positif, diagnostiquée depuis plusieurs mois.

Elle présente un état d'asthénie extrême et des Algies particulièrement violentes au niveau des articulations des membres inférieurs, qui entraînent une immobilisation des membres à demi flexion. La malade crie de douleur depuis plusieurs semaines et, ni analgésiques, ni frictions calmantes n'ont d'effet sur ces phénomènes.

Un traitement par le vaccin est institué. Dès les premières injections, les douleurs s'atténuent d'une manière notable et la malade peut, dans les jours qui suivent, s'asseoir dans un fauteuil et mobiliser ses membres inférieurs, ce qu'elle n'avait pu faire depuis longtemps.

Une poursuite du traitement à Montpellier, aurait renforcé cette amélioration rapide et indiscutable.

OBSERVATION N° 14

« Fièvre de Malte sans complications, très rapidement guérie par le traitement au vaccin ».

Mme V., 28 ans, présente une mélitococcie confirmée par un séro-diagnostic avec cependant peu de signes qui ne permettent pas de préciser le début exact de l'affection.

Elle se plaint de malaises assez vagues consistant en des céphalées, de la courbature, des Algies sans topographie

bien localisée. Ces troubles s'accompagnent de poussées fébriles peu élevées et irrégulières.

Devant la positivité du séro-diagnostic de Wright, un traitement par le vaccin est institué.

En 4 à 5 injections, tous les maux dont se plaignait la malade sont complètement et définitivement supprimés, elle peut être considérée comme guérie après un traitement qui a duré une vingtaine de jours.

OBSERVATION N° 15

« Fièvre de Malte avec température élevée et douleurs diverses traitée avec succès par le vaccin intra-veineux ».

M. X., atteint de mélitococcie confirmée (ainsi d'ailleurs que sa femme et ses deux jeunes garçons), présente une fièvre très élevée accompagnée de douleurs diffuses musculaires et articulaires dans les membres inférieurs. Il se plaint en outre de douleurs lombaires, de fatigue progressive et d'amaigrissement notable.

Un traitement par le vaccin intra-veineux aux doses habituelles en commençant par 1/20 de cc3 a amené chez ce malade en peu de temps, la chute de la température et la disparition des signes cliniques, signant une guérison indiscutable, sans la moindre reprise de symptômes pouvant faire penser à une rechute.

*Observations communiquées
par le Docteur Martin de Lespignan*

OBSERVATION N° 16 (JANVIER 45)

« Fièvre de Malte à évolution thermique ondulante sans localisations, guérie avec une série de 5 injections de vaccin intra-veineux ».

Mme B., 49 ans, présente une mélitococcie confirmée par un séro-diagnostic. Le symptôme principal est une fièvre ondulante, qui est à sa 2^e onde typique, lorsque son médecin commence un traitement au vaccin intra-veineux, aux doses successives de 1/10 de cc3, puis 2/10, 4/10, 8/10, enfin 1 cc3. Les injections sont cette fois pratiquées tous les 3 ou 4 jours. Dès la première injection, la température descend à 37° et s'y maintient d'une manière constante, sauf évidemment le jour du clocher fébrile thérapeutique et de la légère élévation thermique du lendemain. Par la suite, elle n'a jamais dépassé 37°6 le soir pendant 22 jours où elle a été suivie régulièrement après sa défervescence. De plus, les quelques céphalées et autres troubles légers dont la malade se plaignait, ont définitivement disparus.

OBSERVATION N° 17 (JANVIER 45)

« Fièvre de Malte, sans complications, guérie en 6 injections du vaccin intra-veineux ».

M. B., 48 ans, mari de la malade dont il est question dans la précédente observation, est atteint presque en même

temps qu'elle, d'une mélitococcie confirmée avec fièvre irrégulière entre 37° et 38°6, accompagnée de quelques douleurs lombaires, d'une toux légère, d'une sensation de fatigue générale. Il présente à l'examen une splénomégalie notable.

Son médecin entreprend alors un traitement par 6 injections de vaccin intra-veineux, à raison de 1 tous 4 jours et aux mêmes doses que dans le cas précédent.

Dès la première, la température baisse et revient en peu de temps aux environs de la normale. Pendant plus de 20 jours, le malade a été suivi après sa défervescence, sa température vespérale n'a jamais dépassé 37°5. A côté de cette apyrexie total, on a pu constater la disparition très rapide des quelques signes cliniques qui existaient au début.

RESULTATS THERAPEUTIQUES DE LA VACCINOTHERAPIE

A. — *Tests de guérison.* — L'appréciation absolue des résultats d'un traitement quel qu'il soit au cours de la méli-tococcie est malheureusement rendue presque impossible par le polymorphisme et la variabilité de durée de cette affection. On ne sait pas toujours quand a commencé exactement une fièvre de Malte, on ne sait jamais à l'avance quand elle finira.

C'est pourquoi on ne peut pas dire en pratique de combien de jours ou de semaines l'application d'un traitement arrive à réduire la durée de la maladie.

Certaines formes qui paraissaient graves d'emblée avec fièvre élevée et complications rapidement apparues, tournent court en quelques semaines. D'autres, qui nous semblaient bénignes de prime abord, se compliquent, parfois après une défervescence presque totale, de douleurs articulaires ou musculaires qui traînent souvent pendant des semaines ou des mois.

Il y a cependant moyen de contrôler les résultats thérapeutiques d'une manière relative.

Il suffit pour cela d'observer l'effet des injections de vaccin sur la courbe thermique. On voit ainsi après combien d'injections la température, qui remontait au début entre

les clochers dûs au vaccin, reste aux environs de la ligne de 37°, et cette apyrexie, si elle se prolonge, est encore le meilleur test de guérison de la fièvre ondulante, puisque aussi bien le Professeur Janbon, ainsi que la plupart des auteurs considèrent comme peu probable la possibilité d'une évolution apyrétique totale de la fièvre de Malte.

On se fie aussi à l'atténuation et à la disparition des signes divers pour apprécier les résultats favorables du traitement.

L'intensité des phénomènes douloureux est un test facile à mettre en évidence quand on suit d'une manière attentive l'évolution de la maladie.

La disparition de la splénomégalie ne paraît pas avoir grande valeur dans l'appréciation de la guérison. En effet, elle semble persister assez longtemps, même après que la fièvre et tous les autres signes cliniques ont disparu. Nous l'avons fréquemment vu diminuer au cours du traitement, mais sa régression a un temps de retard sur celle de tous les autres symptômes, ce qui empêche que nous en tenions un grand compte dans notre étude.

Il serait en outre intéressant de vérifier régulièrement l'hémoculture, qui peut être positive même en période d'apyrexie.

Il faut en outre constater, pour affirmer la guérison, la persistance de l'apyrexie pendant 2 à 3 mois au moins.

B. — *Considérations générales sur des résultats obtenus.* — Nous allons d'abord étudier les résultats en général, que nous avons pu observer dans les cas exposés au chapitre précédent.

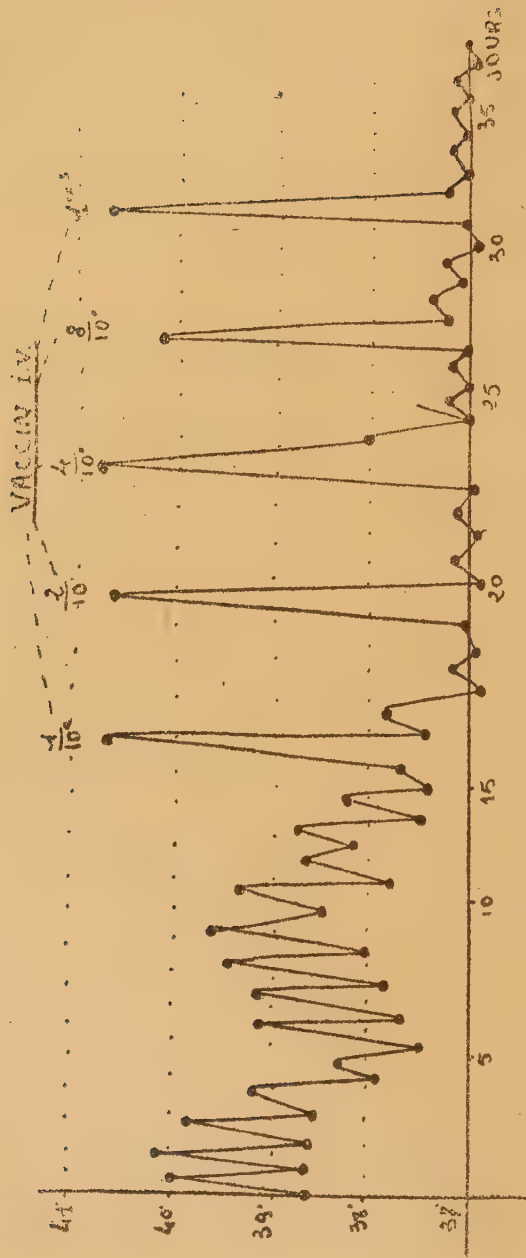
Chez tous nos malades, sans exception, le traitement par le vaccin intra-veineux a donné des résultats appréciables. Cependant, si, chez certains d'entre eux, ils ont été complets, aboutissant à la guérison totale et définitive de l'affection, chez d'autres, ils ont été soit imparfaits, avec persistance de la fièvre et d'une partie des signes, soit seulement passagers, avec reprise de la maladie, dès que l'on a arrêté le traitement.

Nous étudierons successivement ces deux éventualités, en dérivant un cas type de chacune d'entre elle ; ensuite, nous rechercherons quel est le pourcentage détaillé de succès définitifs, de succès passagers, et d'échecs partiels, en essayant d'expliquer les causes de ces échecs.

Voici ce que l'on observe d'une manière générale dans les cas que l'on peut considérer comme un succès de la vaccinothérapie.

En général, la première injection, qu'elle soit de 1/10 ou de 1/20 de cc3, ne permet pas de constater, mis à part les phénomènes de choc déjà décrits, de résultat intéressants à noter. Après la deuxième, parfois après la troisième piquûre, on s'aperçoit que la température qui, en général oscillait entre 38° et 39°, subit une baisse toujours très nette. Souvent, elle revient à la normale ou elle se maintient, d'une manière définitive. Les signes cliniques commencent, cependant toujours avec un certain retard sur l'évolution thermique, à s'atténuer. Quelquefois trois à quatre injections sont nécessaires pour que l'on puisse constater cette nette amélioration.

Il arrive à ce moment qu'une onde thermique de peu d'importance commence à s'amorcer entre deux clochers dûs au vaccin, mais cette onde cède à l'injection suivante.



Courbe d'un succès de la vaccinothérapie (Observation N° 16)

La défervescence persiste toujours et les signes diminuent encore plus nettement au cours des dernières injections.

La majorité de nos malades étant atteints de formes articulaires douloureuses, c'est dans ces formes que nous avons pu le mieux étudier l'action du traitement. Avec la sédation progressive des algies, l'impotence qui en résultait cède peu à peu et les malades qui étaient souvent cloués au lit dans une immobilité pénible peuvent petit à petit mobiliser les articulations malades et arrivent à se lever et à marcher avant la fin du traitement.

A ce moment, l'impotence qui peut persister pendant un certain temps est due autant à l'asthénie et à l'amaigrissement consécutifs à la maladie qu'aux douleurs articulaires elles-mêmes. Le malade marche péniblement mais marche sans trop souffrir. C'est déjà un résultat appréciable que nous avons pu constater dans presque tous les cas traités. L'évolution thermique d'un de ces succès peut être suivie sur la courbe reproduite à la page précédente. Au moment où l'on constate cette disparition de fièvre et des signes, qui indique une guérison au moins apparente de la maladie, on peut, soit arrêter le traitement, quitte à le reprendre si des signes de rechute commencent à apparaître, soit consolider le résultat obtenu par une ou deux injections supplémentaires, comme nous l'avons fait avec succès chez certains malades traités dans le service du Docteur Mourrut.

Cependant, à côté de ces succès définitifs, un certain nombre de malades, qui comptent près de la moitié des cas, chez lesquels cette première série d'injections avait amené une apyrexie totale et une disparition des signes nous faisant penser à une guérison définitive, nous avons pu observer, dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, l'apparition d'une nouvelle poussée thermique, cependant en gé-

néral peu élevée, suivie d'une réapparition des symptômes, quoique plus atténués que lors du début de l'affection. Il s'agissait donc chaque fois d'une rechute de la maladie consécutive à l'arrêt du traitement par le vaccin.

C'est dans ces cas que l'on est conduit à envisager une reprise de cette thérapeutique, puisque son action avait été suivie de succès au cours de la première poussée.

Dans trois cas suivis personnellement dans le service du Docteur Mourrut, nous avons tenté de pratiquer une nouvelle série d'injections, en reprenant la dernière dose injectée, c'est-à-dire 4/10 de cc3 chez un malade et 1 cc3 chez les deux autres.

Alors que l'un d'entre eux a présenté une amélioration rapide suivie de guérison, chez les deux autres, nous avons enregistré un échec certain avec persistance non seulement de la fièvre, mais des signes cliniques, malgré un traitement que nous avons prolongé jusqu'à un total de 15 injections chez l'un et de 17 chez l'autre.

D'après cette expérience, cependant limitée, il ne nous semblait pas que, en cas d'échec d'une première série, il soit indiqué de prolonger le traitement. Cependant, dans les observations que nous a communiquées par la suite le Docteur Granier, nous trouvons quatre cas dans lesquels, après une amélioration passagère causée par un premier essai de traitement, la maladie n'a été jugulée d'une manière définitive qu'après une reprise de la vaccino-thérapie, le vaccin étant administré cette fois aux mêmes doses que dans la première série, c'est-à-dire en commençant par 1/20 de cc3 pour augmenter progressivement par la suite. De plus, il nous a signalé que plusieurs autres de ses malades, qu'il n'a pu suivre d'aussi près, avaient été, après une rechute semblable, guéris ou améliorés par une reprise du traite-

ment effectuée dans les services du Professeur Janbon où il les avait fait hospitaliser.

Il semble donc que, contrairement à notre première opinion, une reprise du traitement soit indiquée dans les rechutes où les formes traînantes de la maladie. Cependant, son efficacité ne peut être considérée comme constante, puisque nous avons pu observer deux échecs incontestables de cette méthode.

Quant aux malades chez lesquels un traitement vaccino-thérapique n'a pas donné de résultat, et que nous pouvons considérer comme des échecs complets, nous en avons eu deux parmi nos malades traités à l'hôpital de Béziers.

Il s'agissait dans un cas d'une forme hépato-spleno-mégalytique grave avec épistaxis répétées (observation n° 5) chez lequel un état général assez déficient nous avait fait ralentir l'augmentation des doses, qui ne chiffrait qu'à $1 \cdot 10$ de cc3 à chaque nouvelle injection, après une première piqure de $1/20$ de cc3 seulement. Ce traitement, qui nous paraissait efficace les premiers temps de son application, n'a eu qu'une action passagère et l'affection a résisté à une reprise prolongée du traitement.

Dans le deuxième échec que nous avons pu enregistrer, nous avions affaire à une mélitococcie accompagnée de polyarthrites dans laquelle la progression à doses doubles de la précédente avait été respectée au début et avait donné des résultats certains après lesquels nous nous étions cru permis de pouvoir ralentir cette progression. A partir de ce moment, nous n'avons augmenté nos doses que de $1 \cdot 10^6$ de cc3 seulement. C'est à cette période que les signes cliniques ont reparu, nécessitant une reprise du traitement qui s'est avérée absolument inefficace.

Dans un troisième cas, dans lequel la vaccino-thérapie ne nous a pas donné les résultats escomptés, et qui est cité dans

notre observation n° 3, il s'agit d'une forme avec arthralgies et sciatalgies traitée tardivement, après échec de plusieurs autres traitements, avec des doses n'augmentant que de 1/10 de cc3 d'une injection à l'autre.

Nous avons noté des résultats satisfaisants au début, suivis d'une reprise des phénomènes douloureux dès l'arrêt du traitement. Cette rechute a nécessité une deuxième série de vaccin intra-veineux au cours de laquelle on n'a pas noté d'amélioration notable.

A quoi pouvons-nous attribuer ces échecs complets ou partiels ? Dans tous ces cas il faut remarquer que, soit par suite d'un état général déficient, soit par crainte de réactions trop violentes à un médicament que nous connaissions encore assez peu, nous n'avions pas respecté la progression recommandée par le Professeur Janbon et dont nous avons maintes fois constaté la nécessité. En outre, dans les deux échecs complets, il s'agissait de malades traités tardivement.

Donc en conclusion, si on ne double pas les doses d'une injection à l'autre, c'est-à-dire si on n'emploie pas d'emblée des séries de 1/10, 2/10, 4/10, 8/10 de cc3 etc..., si on n'augmente que de 1/10 de cc3 chaque fois, on risque, non seulement de constater une rechute de la maladie dès que l'on arrête le traitement, mais encore une rechute qui s'avère parfois résistante à toute reprise de la vaccino-thérapie.

Traiter vite, traiter fort du premier coup, telles sont les règles nécessaires à l'emploi du vaccin intra-veineux.

C'est pourquoi il vaut mieux s'en abstenir chez des malades dont l'état ne semble pas permettre l'emploi de doses un peu fortes de vaccin. Si on transgresse à ces règles, on s'exposera à des rechutes survenant après une amélioration trompeuse, et nous avons déjà vu dans les pages qui précèdent que cette rechute est parfois rebelle à une reprise de la même thérapeutique.

C. — *Résultats dans les diverses formes de la fièvre de Malte.* — Nous n'avons pu, étant donné le nombre de cas limité dont nous disposons, étudier ces résultats dans toutes les formes, et nous savons qu'elles sont nombreuses, de la mélitococcie.

Nous pouvons cependant classer nos malades en trois groupes :

1° Les formes bénignes, sans complications dans lesquelles la maladie ne se porte pas spécialement sur un organe ou sur un appareil, mais où elle entraîne des troubles d'ordre général, des céphalées, des douleurs diffuses, des sueurs, de la courbature et une fièvre en général peu élevée.

Nous avons pu recueillir des observations de six malades présentant des formes frustes de ce genre. C'est dans ces cas que nous avons enregistré les plus beaux et les plus rapides succès de la vaccino-thérapie.

Six injections arrivant jusqu'à 1 cc3 ont suffi à guérir les malades de nos observations n^{os} 16 et 17, avec une amélioration très nette dès la première.

Le malade de notre observation n^o 1 a, de la même manière, été définitivement guéri après 6 injections.

Celui de l'observation n^o 12 qui présentait quelques myalgies sans autres signes, est rapidement amélioré et rentre chez lui guéri après quelques injections supplémentaires effectuées à Montpellier.

Il a suffi de quatre à cinq injections pour assurer la guérison totale des malades n^o 14 et n^o 15.

Donc, sur six cas, six succès complets et assez vite obtenus. Il s'agissait évidemment de formes qui ne paraissaient pas devoir à première vue durer aussi longtemps que des

formes à localisations articulaires rebelles. Cependant, il est peu probable que la guérison eut été si rapide si on les avait laissé évoluer spontanément.

2° Les formes à localisations articulaires prédominantes, les plus fréquentes, dont nous possédons huit cas.

Dans trois d'entre eux (observations n° 2, n° 8 et n° 13) nous avons constaté une guérison définitive après une seule série d'injections, avec sédation assez rapide des phénomènes douloureux au cours du traitement.

Dans quatre autres (observations n° 3, n° 7, n° 9 et n° 10), nous nous sommes trouvés dans l'obligation soit de prolonger le traitement, soit de le reprendre, par suite de la rechute de l'affection. Mais, dans tous ces cas, la vaccinothérapie a entraîné chaque fois une amélioration incontestable, et la guérison totale a été constatée dans un délai assez court si l'on considère la durée habituelle de ces formes poly-articulaires rebelles.

Dans un cas (observation n° 4), nous avons eu un échec complet qui a résisté à toutes reprises du traitement. Nous avons exposé dans le chapitre précédent, à quoi cet insuccès peut être attribué.

3° Les formes polyviscérales avec gros foie, splénomégalie considérable, expistaxis, arthralgies associées, et atteinte encéphalique dans un cas (observations n° 5 et n° 11).

Nous enregistrons ici un succès (observation n° 5) qui a nécessité deux séries d'injections, et un échec presque total (observation n° 11),

4° Les formes encéphaliques dont nous avons deux cas (observations n° 11 et n° 6) dans lesquels la vaccinothérapie nous a paru donner des effets favorables au cours de l'un d'entre eux,

Chez ce malade n° 11 dont nous avons déjà parlé avec les formes polyviscérales, nous voyons, à côté de l'amélioration des symptômes viscéraux divers, une amélioration parallèle et rapide des signes neurologiques. Les troubles mentaux que présentait ce malade s'atténuent et disparaissent dans quelques jours à la suite des injections. Il est regrettable que nous n'ayons pu suivre par des ponctions lombaires répétées l'effet de la vaccinothérapie sur l'évolution de la formule du liquide céphalo-rachidien.

Dans le deuxième cas (observation n° 6), échec complet de la méthode.

En conclusion, il nous semble permis, après cette analyse objective des résultats obtenus, d'affirmer l'efficacité presque constante du vaccin anti-mélitensique intra-veineux employé dans un but thérapeutique, au cours de formes très diverses de la fièvre de Malte.

Nous pensons qu'il est une arme de valeur dans le traitement de cette affection si rebelle à tout autre thérapeutique, à condition d'être mis dans les mains de médecins consciencieux et non timorés, qui sachent l'employer à bon escient et à doses suffisantes.

9° Mécanisme d'action.

Le but de notre exposé étant essentiellement d'ordre pratique, nous ne ferons qu'effleurer la question de la pathogénie et du mode d'action de ce traitement. A notre avis son action peut se résumer en deux mots, ceux de « choc spécifique ».

La notion de choc non spécifique était déjà le but visé par les injections qu'elles soient de lait, de peptones ou de produits divers dont le but se rapprochait de celui cherché dans la pyrédotherapie. Nous ne nous étendrons pas sur le

mode d'action de ce choc qui est bien connu et appliqué dans nombre d'affections autres que la fièvre de Malte.

Il est certain que le vaccin anti-mélitensique agit en grande partie par l'état de choc et par la poussée fébrile qu'il provoque, et cela explique qu'il soit beaucoup plus actif par la voie intra-veineuse, qui donne un choc beaucoup plus important, qu'en injections sous cutanées.

Mais à cette notion s'ajoute celle de spécificité.

Déjà, l'emploi de l'endoprotéine de Reilly, qui consiste à injecter dans l'organisme des protéines extraites de corps microbiens de *Brucella*, visait ces deux buts, à savoir le choc et l'action spécifique. Il semble que cette dernière ne puisse être mise en doute puisque, comme le constate le Professeur Rimbaud dans le Journal Médical français de mars 1936, l'état d'allergie, constaté par la positivité de l'intra-dermo réaction est nécessaire pour que l'on obtienne l'apparition de phénomènes de chocs à la suite d'une injection d'endoprotéine. Puisque dans ce cas, un sujet en état d'allergie ne réagit pas de la même manière que lorsque l'allergie n'est pas établie, il est évident que ce ne sont pas uniquement les phénomènes de choc qui entrent en jeu, et que la spécificité de l'endoprotéine joue son rôle.

La vaccinothérapie anti-mélitensique intra-veineuse doit donc être considérée comme une simple modalité d'autigénothérapie spécifique, selon la conception de Cambassédès et Garnier,

II. — LE VACCIN INTRA-VEINEUX DANS LE DIAGNOSTIC DE LA FIEVRE DE MALTE

Le Professeur Janbon et ses collaborateurs avaient, depuis leurs travaux sur la vaccinothérapie, vérifié la différence de réactions au vaccin entre sujets sains et mélitococciques. Ils ont publié, le 3 mars 1945, une note concernant son application au diagnostic de la fièvre de Malte.

De notre côté, au cours d'essais de vaccinothérapie intra-veineuse effectués dans le service du Docteur Mourrut, à l'hôpital de Béziers, nous avons été conduits à envisager l'application du vaccin au diagnostic immédiat de la fièvre de Malte.

Voici comment nous avons été amenés à ces résultats :

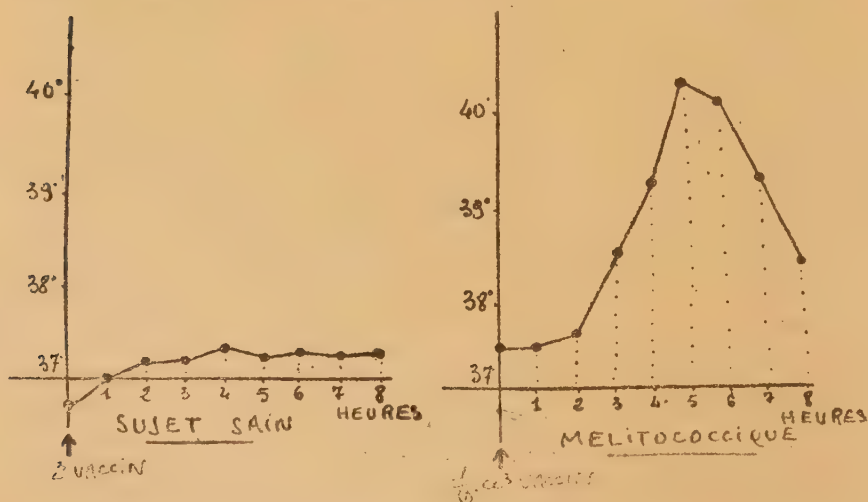
Au cours des mois de juin et juillet 1944, ayant constaté la fidélité des réactions de choc thermique provoquées par le vaccin intra-veineux chez des mélitococciques, nous avons pensé utiliser ce même produit dans un but de choc thérapeutique non spécifique, et ainsi en faire un moyen excellent de pyrédotherapie. Cela nous paraissait être une arme excellente à ajouter à l'arsenal du traitement par le choc, arme qui serait au moins aussi maniable et fidèle que le Dmelcos intra-veineux ou la malariathérapie. Nous l'avons donc essayé sur deux malades du service atteints de paralysie générale, après une série de médicaments anti-spécifiques.

A notre grande surprise, nous n'avons observé chez l'un et chez l'autre, ni la moindre ascension thermique, ni le moindre phénomène de choc, après une injection de 1/10 de cc3 de vaccin intra-veineux. Dans les jours suivants, nous avons pratiqué chez ces deux mêmes malades une injection

de 6/10^e de cc3 sans plus de résultats. La température est restée dans des limites normales, atteignant 37°3 chez l'un, 37°4 chez l'autre, vers la 6^e heure après la piqure, au moment où, chez un mélitococcique, le clocher thermique aurait atteint inmanquablement des hauteurs supérieures à 40°.

Pour nous assurer que la spécificité n'était pour rien dans cette absence totale de réactions, nous n'avons pas hésité, étant donné que les injections de vaccin ne nous semblaient pas présenter, même en cas de choc, le moindre danger pour le malade, à injecter le vaccin, dans les veines de sujets normaux ou atteints d'affections bénignes.

Comme nous nous y attendions, aucun d'entre eux n'a dépassé la température de 37°5, cette température étant relevée toutes les heures après l'injection. Aucun d'entre eux n'a ressenti le moindre malaise, ni aucun des phénomènes qui accompagnent l'administration du vaccin aux malades atteints de fièvre ondulante.



Courbes thermiques montrant la différence de réactions fébriles existant entre un sujet normal et un mélitococcique, dans les heures qui suivent l'injection intra-veineuse de 1/10 de cc3 de vaccin.

Nous avons été amenés par la suite, dans un but de diagnostic différentiel entre mélitococcie et fièvre typhoïde, (par exemple chez Mme D., dont la courbe thermique est représentée ici page 58, à injecter 1/10^e de cc3 de vaccin intra-veineux à des malades chez lesquels des examens de laboratoire ultérieurs ont fait porter le diagnostic certain de dothiéntérie, sans constater de choc ni de poussée thermique interrompant par un clocher l'évolution en plateau habituelle au cours de cette affection.

Le Docteur Granier lui-même étant atteint il y a peu de temps, d'une affection pour laquelle le diagnostic de fièvre de Malte avait été envisagé, n'a pas hésité, pour avoir une certitude immédiate, à se faire injecter 1/10 de cc3 de vaccin dans les veines. Il a observé sur lui-même l'absence totale de fièvre et de phénomènes de choc. Un séro-diagnostic pratiqué en même temps est venu, quelques jours après, renforcer ce diagnostic d'élimination de fièvre de Malte.

En conclusion, chez des sujets normaux, chez des malades atteints d'affections quelconques, de spécificité, de maladies infectieuses telles que la fièvre typhoïde, l'injection intra-veineuse de 1/10 de cc3 de vaccin anti-mélitensique ne produit pas le moindre effet constable d'une manière objective ou subjective, alors que, chez tout mélitococcique, même présentant une température élevée avant l'injection, on constate l'apparition de phénomènes décrits dans un chapitre antérieur, qui ne peuvent passer inaperçus, et qu'il est facile de contrôler par la prise régulière de la température.

Pour donner une idée plus nette de la clarté de la réponse donnée par le vaccin, ainsi que la facilité d'interprétation de cette réponse, nous avons reproduit dans ce chapitre à la page précédente, des courbes thermiques prises après injection de vaccin chez des sujets sains et chez des sujets

atteints de mélitococcie. Ces courbes ne sont pas des courbes exceptionnelles, ni même choisies parmi les plus typiques. Elles sont en tout point semblables à toutes les autres que nous avons pu rassembler. C'est-à-dire que, en pratique, la confirmation du diagnostic par le vaccin intra-veineux est toujours aussi nette que ce que l'on peut constater sur les tracés thermiques que nous reproduisons ci-avant.

Nous avons donc en main un moyen de diagnostic qui semble très fidèle. Quelle en est la valeur par rapport aux moyens courants employés en vue de ce diagnostic ? Quels en sont les avantages.

Pour ce qui est de la valeur des moyens de diagnostic employés jusqu'alors, voisi ce qu'en dit le Professeur Lisbonne, à peu de chose près :

« Le séro-diagnostic de Wright, contrairement à ce qu'en pensent Philibert et Bezançon dans leur « Précis des maladies infectieuses », donnerait 90 p. 100 de résultats exacts, mais certaines conditions sont nécessaires. Il faut en effet envoyer le sang du sujet à un laboratoire qui ne se serve que de souches parfaites et qui élimine les souches de *Brucella Mélitensis* II ou para-Mélitensis. Cela implique donc l'envoi dans des centres spécialisés qui sont parfois très éloignés du lieu où se trouve le Médecin, La réponse est souvent retardée par la nécessité d'un transport à distance.

» De plus, des agglutinations douteuses, au-dessous de 1/80 par exemple, existent, surtout au décours de la maladie et nécessitent une confirmation par d'autres moyens. Cependant, le Séro-diagnostic peut être considéré comme le moyen le plus fidèle et le plus facilement réalisable.

» L'hémoculture, d'après le même auteur, n'est pas forcément positive dans toutes les mélitococcies. Elle est intéressante à pratiquer dans les 15 premiers jours de la mala-

die, mais nécessite en général une température supérieure à 38°5. De plus, et c'est là son grand inconvénient, elle met au minimum 7 jours à pousser. Parmi les hémocultures positives :

10 p. 100 le seraient au 10^e jour ;

24 p. 100 le seraient au 20^e jour ;

6 p. 100 le seraient au 30^e jour.

» C'est attendre bien longtemps un diagnostic affirmatif, que le malade et sa famille, dans la pratique courante, réclament au Médecin dans un délai plus bref ».

L'intra-dermo-réaction à la mélitine est peu intéressante par rapport aux autres moyens. Sa réponse est souvent douteuse. Elle reste souvent positive longtemps après la guérison. Nous avons nous-même maintes fois constaté sa négativité dans des mélitococcies confirmées par les autres moyens de diagnostic précités.

Quant à la leucopénie, la mononucléose, les moyens accessoires moins connus, ils ne donnent que des diagnostics de probabilité, mais jamais de certitude.

Tous ces inconvénients s'appliquent-ils au diagnostic par le vaccin intra-veineux ?

Nous pouvons répondre par la négative, car son emploi ne nous a montré que des avantages.

1° *La fidélité de sa réponse est très grande.* En effet, d'une part, au cours des injections pratiquées en vue du traitement et qui se chiffre, pour nos essais, à plus de 80, dans aucun cas, les phénomènes de choc nettement constatables et la poussée thermique à plus de 39°5 n'ont manqué ; d'autre part, à la suite d'une douzaine d'injections pratiquées en vue du diagnostic chez des sujets exempts de fièvre de Malte, jamais le moindre phénomène ni la plus petite élévation thermique n'est apparu.

L'extension de cette pratique à une plus grande échelle permettra de tirer des conclusions encore plus absolues, mais, d'après nos résultats personnels, nous pouvons déjà penser à un pourcentage de succès atteignant ou approchant 100 p. 100 des cas.

2° *Sa réponse est immédiate*, car on en connaît le résultat dans la journée même où on le pratique.

3° *Sa réponse n'est jamais douteuse*. En effet, avec 1/10 de cc3 injecté, jamais nous n'avons obtenu moins de 39°5 de température. Même chez un malade présentant antérieurement une fièvre élevée, la température monte d'une manière nette et, les phénomènes de choc sont toujours présents pour renforcer la certitude.

4° *Sa valeur est la même*, que ce moyen de diagnostic soit employé dès le début de l'affection, alors que le séro-diagnostic peut être encore négatif, ou au décours de la maladie, alors que la température est tombée, que le séro-diagnostic risque d'être négatif ou douteux, et que l'hémoculture n'a plus sa raison d'être.

5° *La facilité avec laquelle ce moyen peut être utilisé* le met à la portée de tous les médecins, de ceux qui sont loin de tout centre spécialisé, de ceux qui attendent pendant des jours une réponse de laboratoire qui tarde à venir. Tout praticien de village peut avoir chez lui quelques ampoules de vaccin ou s'en procurer dans un délai très court, et cela suffit pour avoir un moyen de diagnostic sûr et immédiat.

6° L'injection de 1/10 de cc3 de vaccin employée comme moyen de diagnostic, peut servir, si elle donne une réponse positive, de première injection à une série administrée au point de vue thérapeutique. Elle permet donc, en servant

à la fois de diagnostic et de traitement, d'appliquer une thérapeutique qui sera d'autant plus efficace qu'elle aura été précocement commencée.

Technique.

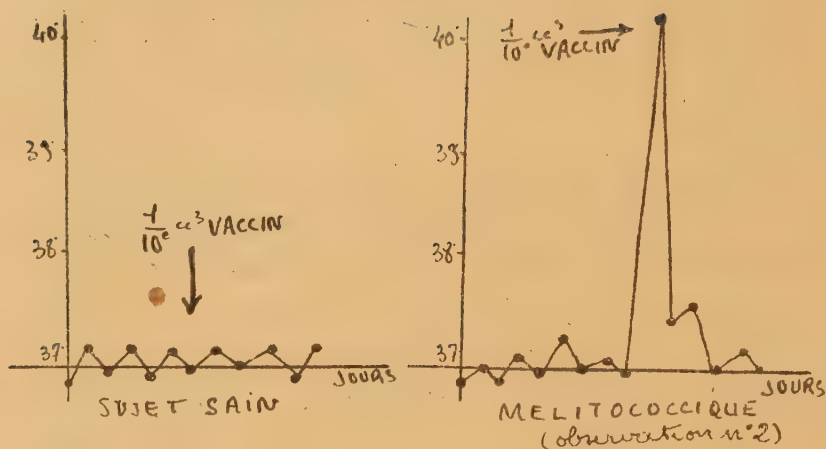
Chez le sujet suspect de mélitococcie, il suffit d'injecter avec une seringue de Barthélémy, 1/10 de cc3 de vaccin anti-mélitensique préparé par l'Institut Bouisson-Bertand, par voie intra-veineuse, en poussant lentement l'injection. Il est indiqué de faire rester le malade à jeun.

Il suffit de faire prendre et marquer sa température rectale toutes les heures qui suivent la piqûre. On peut revenir voir le malade six heures environ après l'injection, si l'on veut constater soi-même l'état de choc, que le malade vous décrit d'ailleurs le lendemain, car ce choc violent ne peut passer inaperçu.

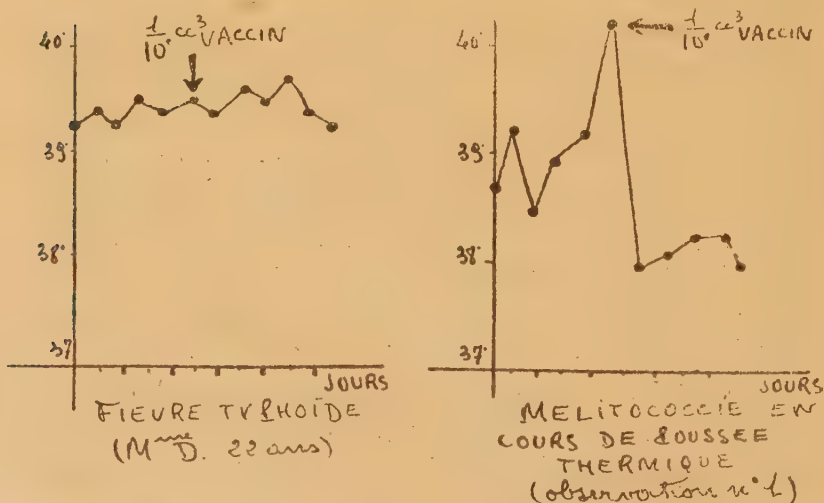
Si le sujet présentait antérieurement une température moyenne, aux environs de 37°5, 38°5, comme il est de règle dans la plupart des fièvres de Malte, on constate que, dans les heures qui suivent l'injection, cette température monte progressivement jusqu'à atteindre un maximum variant entre 39°5 et 41°, ce qui, transcrit sur une courbe thermique montre un clocher impressionnant.

Se reporter pour cela à la lecture des courbes de la température prise d'heure en heure, page 52.

Si l'on a à faire à un malade ayant une température élevée avant l'injection, l'augmentation est tout de même sensible, au minimum de l'ordre de 1 à 2°. De plus, le malade se plaint d'avoir ressenti, dans les heures ayant suivi l'injection, les phénomènes de choc habituels consistant en des frissons, des céphalées, de l'anorexie et un abattement général.



Courbes thermiques portant sur plusieurs jours et montrant la différence de réactions existant entre un sujet sain et un méli-toccique, après injection de vaccin intra-veineux.



Courbes thermiques montrant que, même chez des sujets en période de poussée thermique, l'un atteint de fièvre typhoïde, l'autre de méli-toccie ; la différence de réaction thermique est toujours très nette.

Dans ces deux cas, on peut affirmer, à notre sens, le diagnostic de mélitococcie, quitte à pratiquer ensuite un séro-diagnostic, si on désire une confirmation plus scientifique.

Si la température ne monte pas, si le sujet n'a rien senti de particulier au cours de la journée, on peut éliminer l'existence d'une fièvre ondulante.

Le Professeur Janbon a bien voulu, de son côté, nous communiquer ses observations personnelles à ce sujet. Elles sont en tous points semblables aux nôtres. De plus, il nous signale avoir constaté des réactions positives chez des sujets non mélitococciques actuels, mais simplement allergiques, ainsi que le prouvait une intradermo-réaction positive. C'est évidemment une cause d'erreur que nous n'avions pas envisagée, mais qui est somme toute exceptionnelle.

En compensation de cela, il a noté que l'injection intra-veineuse de vaccin était parfois plus sensible, pour apprécier l'état d'allergie, que l'intradermo-réaction. En effet, il signale des réactions au vaccin positives chez des sujets à allergie cutanée absente c'est-à-dire à intradermo-réaction négative. ✓

En outre, il mentionne comme contre-indication à cette méthode de diagnostic, la présence d'une tuberculose et cite un cas de granulie à la suite d'une injection de vaccin.

CONCLUSIONS

Que pouvons-nous conclure d'une manière générale de l'emploi du vaccin intra-veineux dans le traitement et le diagnostic de la fièvre ondulante.

Pour ce qui est du traitement, celui-ci nous semble la seule arme vraiment efficace dont nous disposions à l'heure actuelle. Cette méthode thérapeutique tire surtout son intérêt de ce que, jusqu'à son application, les traitements entrepris avec d'autres médicaments n'ont jamais donné de résultats satisfaisants, sauf dans des cas isolés. Le traitement par le vaccin a déjà été appliqué par un certain nombre de médecins, mais c'est la première fois qu'il a été employé à l'état pur, sous les directives du Professeur Janbon. C'est par l'apport de la publication de cas nouveaux que l'on parviendra à étendre sa vulgarisation, et à le faire entreprendre par les médecins de villages de la région Méditerranéenne où la fièvre de Malte sévit presque d'une façon endémique.

Quant au vaccin envisagé comme moyen de diagnostic, il nous paraît réunir à lui seul presque tous les avantages des procédés antérieurs, sans en présenter les inconvénients. Nous ne prétendons pas le substituer au séro-diagnostic de Wright ou à l'hémoculture, qui ont une valeur scientifique qu'il n'a peut-être pas, mais il garde l'énorme

avantage que la rapidité de sa réponse et sa positivité suffit à instituer un traitement dans les cas où le séro-diagnostic est négatif ou douteux, comme cela arrive parfois dans certaines périodes évolutives de la maladie.

Le Médecin qui, devant un séro-diagnostic passagèrement négatif, ne pourra pas, pour des raisons matérielles, le répéter à plusieurs reprises jusqu'à obtenir une réponse positive, peut se baser sur le diagnostic par le vaccin pour commencer sans hésitation une thérapeutique active.

C'est donc par ses avantages pratiques que ce moyen de diagnostic semble devoir s'imposer dans beaucoup de circonstances et ainsi arriver à acquérir une valeur de premier plan.

Ainsi, ce double usage du vaccin anti-mélitensique de l'Institut Bouisson-Bertrand de Montpellier, et l'intérêt que nous avons retiré de sa pratique, permettent d'en faire un produit de tout premier ordre dans la lutte contre ce fléau régional qu'est la fièvre de Malte.

BIBLIOGRAPHIE

- BURNET (E.). — La fièvre ondulante et le mélitensis. *Paris Médical*, 4 juin 1927, page 536.
- CARRIÈRE. — Traitement des brucelloses humaines par un vaccin polyvalent. Montpellier, *thèse* 1935.
- CHARDON. — Essai sur le traitement des brucelloses par les dérivés, sulfamidés, Paris, *thèse* 1939.
- CHATTÆN. — Brucellose, sulfamidothérapie. *Le concours médical* n° 42, 1943.
- L. CICOGNANI. — Observations sur le traitement des brucelloses par le vaccin anti-mélitensis par voie veineuse. *Minerva Médica*, 22 décembre 1935, p. 717.
- P. DURAND. — A propos des discussions sur la valeur du traitement spécifique de la fièvre ondulante. 1er Congrès international d'Hygiène Méditerranéenne, Marseille 1925, septembre 1932.
- GUGLIELMO (G. di.). — Modalités de la vaccinothérapie intra-veineuse anti-brucellienne. *Revista di bioterapia, immunologia*, 1937, n° 4.
- JANBON (M.) et LISBONNE. — *Encyclopédie médico-chirurgicale*, tome des maladies infectieuses.
- JANBON (M.). — Diagnostic de la mélitococcie. *Journal Médical Français*, mars 1936.

- JANBON (M.) et RIMBAUD (L.). — Le syndrome méningo-encéphalique de la mélitococcie. *Journal Médical Français*, mars 1936.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.) et BRUNEL (D.). — La vaccinothérapie intra-veineuse des Brucelloses. *Société des Sciences Médicales*, Montpellier, 2 février 1945.
- JANBON (M.), CHAPTAL (J.) et PAGÈS (A.). — Utilisation possible de l'injection intra-veineuse de vaccin spécifique dans le diagnostic des brucelloses. Note préliminaire. *Société des Sciences Médicales*, 2 mars 1945.
- LISBONNE. — L'identification bactériologique des brucella, son intérêt dans l'épidémiologie de la fièvre ondulante. *Journal Médical Français*, mars 1936.
- LISBONNE. — La séro-agglutination et la vaccinothérapie de la mélitococcie. *Société des Sciences Médicales* (Fascicule 8), Montpellier 1926.
- LISBONNE. — L'hémoculture dans les Brucelloses. *Journal Médical Français*, mars 1936.
- MASELLI. — Observation sur la fièvre de Malte et sur son traitement par le vaccin spécifique intra-veineux. *Il Policlinico*, 24 mai 1937, p. 997.
- MAY (E.) et KIPFER (M.). — Guérison par une injection d'endoprotéine. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 3 décembre 1937.
- MOSTÉFA-KÉRA. — Vaccinothérapie intra-veineuse des brucelloses. Montpellier, *thèse* 1941.
- NEYRAT. — A propos de quelques nouvelles tentatives thérapeutiques dans la mélitococcie. Montpellier, *thèse* 1942.

- PICARD (J.). — Traitement des brucelloses par la vaccinothérapie intra-veineuse dans la fièvre ondulante. *Thèse*, Montpellier 1933, n° 25.
- PUIG. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 25 octobre 1935.
- RIMBAUD (L.) et ANSELME-MARTIN. — Les méthodes de traitement actuellement utilisées contre la mélitococcie, leurs indications. *Journal Médical Français*, mars 1936.
- VACCAREZZA. — Traitement de la brucellose humaine, *Ass. Méd. Argentina*, 1936.
- VIDAL, PUECH et RIMBAUD. — Résultats de quelques essais thérapeutiques dans la fièvre de Malte. *Extrait de la Société des Sciences Médicales et Biologiques*, Montpellier, Juin 1932.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
I. VACCINOTHERAPIE INTRA-VEINEUSE.	
1° Revue des traitements antérieurs à la vaccinothérapie	9
2° Essais antérieurs de vaccinothérapie intra-veineuse.	13
3° Le vaccin employé	15
4° Posologie du vaccin intra-veineux	16
5° Manifestation du choc vaccinal	18
6° Indications et contre-indications	20
7° Observations	23
8° Résultats thérapeutiques	39
9° Pathogénie	49
II. DIAGNOSTIC DE LA FIEVRE DE MALTE PAR LE VACCIN INTRAVEINEUX.	
Essais, résultats et technique	51
CONCLUSIONS	60
BIBLIOGRAPHIE	63

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

Essais de traitement des Brucelloses par injections intra-veineuses de vaccin anti-mélitensique non dilué. — Application possible au diagnostic.

par René C. PEYRE.

Je pense, que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 11 avril 1945.

Le Professeur,
JANBON.

Vu:

Montpellier, le 11 avril 1945.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 13 avril 1945.

P. le Recteur,
Le Doyen délégué :
MATHIAS.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

